

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 7/00, 31/375	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/07544
		(43) 国際公開日 1992年5月14日 (14.05.1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01383	添付公開書類 国際調査報告書	
(22) 国際出願日 1990年10月26日 (26. 10. 90)		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP] 〒104-10 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo, (JP) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 徳江 渡 (TOKUE, Wataru) [JP/JP] 〒232 神奈川県横浜市南区永田台6-8-308 Kanagawa, (JP) 伊藤建三 (ITO, Kenzo) [JP/JP] 〒229 神奈川県相模原市並木2-2-26 Kanagawa, (JP) 富永直樹 (TOMINAGA, Naoki) [JP/JP] 〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町338 花崎寮 Kanagawa, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 岩橋祐司 (IWAHASHI, Yuji) 〒166 東京都杉並区阿佐谷南2丁目14番地26号 Tokyo, (JP)		
(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.		

(54) Title : EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN

(54) 発明の名称 皮膚外用剤

(57) Abstract

An external preparation for the skin, which comprises diester and/or its salt of DL- α -tocopherol 2-L-ascorbate phosphate and one or more ultraviolet absorbers and which can inhibit collagen crosslinkage and has an excellent effect of inhibiting skin aging.

(57) 要約

D L - α - トコフェロール 2 - L - アスコルビン酸
リン酸ジエステル及び／又はその塩と、紫外線吸収剤の
一種又は二種以上と、を配合することを特徴とする皮膚
外用剤。コラーゲンの架橋を防止し、優れた皮膚老化防
止作用を得ることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンドレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	ML マリ
AU オーストラリア	FI フィンランド	MN モンゴル
BB バルバードス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GI ギニア	NL オランダ
BG ブルガリア	GB イギリス	NO ノルウェー
BJ ベナン	GR ギリシャ	PL ポーランド
BR ブラジル	HU ハンガリー	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SE スウェーデン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CH スイス	KR 大韓民国	SU* ソヴィエト連邦
CI コート・ジボアール	LI リビテン・シュタイン	TD ナイード
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
CS ナエコスロバキア	LU ルクセンブルグ	US 米国
DE ドイツ	MC モナコ	
DK デンマーク	MG マダガスカル	

*SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

- 1 -

明 紹 書

皮膚外用剤

[技術分野]

5 本発明は皮膚外用剤、特に皮膚の老化を防止する皮膚外用剤の改良に関する。

[背景技術]

10 皮膚は老化にともなって表皮が薄くなり、ケラチンの生産低下が生じる等の症状ができる。

15 このような皮膚の老化の原因としては、マクロ的に見れば年齢等も重要な因子であるが、さらに直接的な原因として乾燥、活性酸素等による酸化、紫外線によるダメージ（特にUV-A領域は皮膚真皮にまで到達する）等が考えられる。

従来においても、このような皮膚の老化を防止するために各種の手段がとられており、乾燥による皮膚の老化を防止するため各種保湿剤を配合した皮膚外用剤や、酸化による皮膚の老化を防止するためビタミンE等の抗酸化剤を配合した外用剤、紫外線による皮膚老化を防止するために紫外線吸収剤を配合した外用剤などが用いられていた。

しかしながら、従来の皮膚老化防止手段は対処療法的な域を出ることができず、充分な皮膚老化防止効果を得ることができないものであった。

- 2 -

[発明の開示]

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的はより効率的に皮膚の老化を防止することができる皮膚外用剤を提供することにある。

5 前記目的を達成するために本発明者らが鋭意研究した結果、特定のトコフェロール誘導体と紫外線吸収剤を組合せることにより極めて優れた皮膚老化防止作用を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、老化に伴い皮膚中のコラーゲンの架橋が増
10 加していく (Cutaneous Aging Edited by Albert M. Kligman and Yoshio Takase UNIVERSITY OF TOKYO PRESS,
263-274, 1988; Sugiyama T., Fujimoto D., Arai C.,
and Hasegawa M., Bioméd. Res. 8: 349-351, 1987) こと
が周知である。

15 一方、紫外線によりコラーゲンが架橋する (Fujimori E., FEBS Lett 235 (1-2) 98-102, 1988) ことも周知である。

そこで本発明者らは皮膚中のコラーゲンの架橋を防止することにより皮膚の老化防止を行うこととしたのであ
20 る。

すなわち本出願の請求項 1 記載の皮膚外用剤は、D L
- α - トコフェロール 2 - L - アスコルビン酸ジエス
テル及び / 又はその塩と、一種又は二種以上の紫外線吸
25 収剤と、を配合することを特徴とする皮膚外用剤である。

- 3 -

請求項 2 記載の皮膚外用剤は、 D L - α - トコフェロール 2 - L - アスコルビン酸リン酸ジエステル及び／又はその塩が、 0. 005 ~ 0. 2 重量 % 配合されることを特徴とする。

5 請求項 3 記載の皮膚外用剤は、 紫外線吸収剤が 0. 01 ~ 15. 0 重量 % 配合されることを特徴とする。

以下、本発明の構成を詳述する。

本発明に用いられる D L - α - トコフェロール 2 - L - アスコルビン酸リン酸ジエステル（以下 E P C と略す）又はその塩の、皮膚外用剤中の好適な配合量は 0. 005 ~ 0. 2 重量 % である。

E P C の塩としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩（E P C - N a 等と略す）が好適である。

15 なお、 E P C の量が 0. 005 % 未満であると充分な皮膚老化防止効果が得られない場合がある。また、 0. 2 % を越えて配合しても皮膚老化防止効果の増強は見られないことが多い。

本発明においては、上記 E P C 又は E P C の塩に加えて、紫外線吸収剤の一種又は二種以上を配合する。

本発明で用いられる紫外線吸収剤としては、通常の化粧品等の成分として許容される紫外線吸収剤を適宜使用し得る。例えば、パラメトキシケイ皮酸 - 2 - エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ジイソブロピルケイ皮酸エステル、パラメトキシケイ皮酸エチル

- 4 -

ヘキシル、ジバラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、メトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、

5 ブチルメトキシベンゾイルメタン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン等のベンゾイルメタン系紫外線吸収剤、

10 グリセリル-モノ-2-エチルヘキサノイルジ-バラメトキシベンゾフェノン、2-2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、

15 オルトアミノ安息香酸メチル、パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等の安息香酸系紫外線吸収剤、

20 グリセリルバラアミノベンゾエート、アミルーバラ-ジメチルアミノベンゾエート、エチル-4-ビスピドロキシプロピルアミノベンゾエート等のベンゾエート系紫外線吸収剤、

25 2-エチルヘキシル-2-シアノ-3, 3'-ジフェニルアクリレート、ジガロイルトリオレエート、サリチル酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸ホモメチル、グアイアズレン、ウロカニン酸等の他の紫外線吸収剤等が挙げられる。

本発明における紫外線吸収剤の配合量は、紫外線吸収剤の種類によっても異なるが、一般的には皮膚外用剤全量中 0.01 ~ 15.0 重量%である。

なお、紫外線吸収剤が 0.01 %未満では E P C との相乗効果は十分でない場合がある。また、15.0 %を越えて配合しても皮膚老化防止効果の増強は見られない場合が多い。

本発明の皮膚外用剤には上記した必須成分の他に通常の化粧品や医薬品、医薬部外品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えばビタミン A 油、レチノール、酢酸レチノール等のビタミン A 類、リボフラビン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド等のビタミン B₂ 類、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキシンジオクタノエート等のビタミン B₆ 類、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ジパルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸Na等のビタミン C 類、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミン D 類、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸 DL- α -トコフェロール、コハク酸 DL- α -トコフェロール等のビタミン E 類、ビタミン P、ビオチン等のビタミン類、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、

イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸及びその塩、グルタミン酸及びその塩、リジン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリ
5 ン、N-バルミトイール-L-アスパラギン酸ジエチル、N-ヤシ油脂肪酸-L-グルタミン酸ナトリウム等のN-アシル酸性アミノ酸塩、ヤシ油脂肪酸サルコシントリエタノールアミン、ラウロイルメチル- β -アラニンナトリウム等のアシル中性アミノ酸塩、ピロリドンカルボン
10 酸及びその塩、P O E (40) 硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、ヤシ油脂肪酸-L-アルギニンエチルエステル-D L-ピロリドンカルボン酸塩等のアミノ酸及びアミノ酸誘導体、アボガド油、バーム油、ピーナッツ油、牛脂、コメヌカ油、
15 ホホバ油、月見草油、カルナバロウ、ラノリン、流動バラフィン、スクワラン、バルミチン酸イソステアリル、イソステアリルアルコール、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン等の油分、グリセリン、ソルビトール、ボリエチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、
20 コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸ナトリウム等の保湿剤、エリソルビン酸ナトリウム、バラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムサッカリン、イソ
25 ステアリン酸ポリエチレングリコール、アラキン酸グリ

- 7 -

セリル、ジグリセリンジイソステアレート、リン脂質等の界面活性剤、エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤、グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、ア
5 ラントイン等の消炎剤、胎盤抽出物、グルタチオン、ユ
キノシタ抽出物等の美白剤、オウバク、オウレン、シコ
ン、シャクヤク、センブリ、バーチ、セージ、ビワ、ニ
ンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨク
イニン、ヘチマ、ユリ、サフラン、センキュウ、ショウ
キョウ、オトギリソウ、オノニス、ローズマリー、ニン
ニク等の抽出物、ローヤルゼリー、感光素、コレステロ
ール誘導体、幼牛血抽出物等の賦活剤、 γ -オリザノ
ル等の血行促進剤、硫黄、チアントール等の抗脂漏剤、
カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロー
ス、カルボキシヒドロキシプロピルセルロース等の増粘
剤、香料、水、アルコール、チタンイエロー、カーサミ
ン、ベニバナ赤等の色剤、ポリエチレン、ナイロン等の樹脂粉末等を必要に応じて適宜配合することができる。
また、本発明の皮膚外用剤の剤形は任意であり、例え
20 ば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系あるいは軟膏、分散剤、エアゾール状等の剤形をとることが
できる。

[発明を実施するための最良の形態]

25 次に実施例を挙げてさらに本発明を詳細に説明する。

なお、本発明は実施例に限定されるものではない。

紫外線によるコラーゲンの架橋防止効果

まず、紫外線によるコラーゲンの架橋の割合を求める
5 方法について説明する。

コラーゲンはヒト胎盤からペプシン処理により抽出し、
塩析により精製した(Nishihara T., and Miyata T., Collagen Symposium 3 66-93, 1962)。

そして、電気泳動法(Hayashi T., and Nagai Y., J. Biochem., 86 (2), 453-459, 1979)によりコラーゲンの純度を測定すると94%であった。抽出精製したコラーゲン(最終濃度1mg/ml)を、pH 7.4のリン酸緩衝液中で37°Cに保つことによりコラーゲン繊維を形成させ、その後7.0J/cm²のエネルギーの紫外線(TOSHIBA FL20S-BLBランプ、UV-A領域、ピーク365nm)を照射させた。
照射中に後述する表-1ないし表-2に示す各種の試料をそれぞれコラーゲンと共に存させた。

なお、各試料は、リン酸緩衝液をベースとしてEPC-K、及び紫外線吸収剤として2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウムをそれぞれ各表に示す量配合した。

照射後のコラーゲンを電気泳動法とデンシトメーター(コスモ社製蛍光用デンシトメーターF-808)により架橋されたコラーゲンの割合を測定した。

25 そして、次式からコラーゲンの架橋の抑制率を求めた。

- 9 -

抑制率

$$= 100 - \frac{\text{各試料のコラーゲンの架橋度}}{\text{対照のコラーゲンの架橋度}} \times 100$$

(対象: リン酸緩衝液)

5 次に実験結果を示す。

表 - 1

E P C	紫外線吸収剤	抑制率
0. 5	5. 0	80
0. 3	5. 0	77
0. 2	5. 0	82
0. 1	5. 0	85
0. 05	5. 0	84
0. 01	5. 0	79
0. 005	5. 0	72
0. 001	5. 0	61
0	5. 0	56

前記表 - 1 から明らかなように、E P C は 0. 005
~ 0. 2 重量% 配合することが好適であり、0. 005
重量% 未満では適正な相乗効果が得られず、また 0. 2
重量% を越えて配合しても効果の増強は認められない。

- 10 -

表 - 2

E P C	紫外線 吸収剤	抑制率
5	0 . 1	2 0 . 0
	0 . 1	1 5 . 0
	0 . 1	1 0 . 0
	0 . 1	5 . 0
	0 . 1	1 . 0
10	0 . 1	0 . 5
	0 . 1	0 . 1
	0 . 1	0 . 0 5
	0 . 1	0 . 0 1
	0 . 1	0 . 0 0 5
15	0	5 6

前記表 - 2 より明らかなように、紫外線吸収剤の配合量は、0 . 0 1 ~ 1 5 . 0 重量 % が好適であり、0 . 0 1 重量 % 未満であると E P C との相乗作用が認められず、また 1 5 . 0 重量 % を越えて配合しても効果の増強は認められない。

以上 の 結 果、E P C な いし 紫 外 線 吸 収 剤 单 独 で は コ ラ ー ゲン の 架 橋 抑 制 を 効 率 的 に 行 う こ と は で き な い。

な お、他 の ア ス コ ル ビ ネ 酸 な いし そ の 誘 導 体 あ る い は ト コ フ ェ ロ ール と 紫 外 線 吸 収 剤 と の 組 合 せ で は、前 述 し た よ う な 優 れ た コ ラ ー ゲン 架 橋 抑 制 効 果 は 認 め ら れ な か っ た。

25

- 11 -

表 - 3

L-アスコルビン酸	紫外線吸収剤	抑制率
0.7	5.0	56
0.5	5.0	65
0.1	5.0	63

表 - 4

トコフェロール	紫外線吸収剤	抑制率
0.7	5.0	40
0.5	5.0	55
0.1	5.0	58

表 - 5

アスコルビン酸 リン酸エステル	紫外線吸収剤	抑制率
0.7	5.0	38
0.5	5.0	47
0.1	5.0	53

前記表 - 3 ~ 5 より明らかなように、アスコルビン酸あるいはトコフェロール単体ではコラーゲン架橋抑制作用に関し相乗効果は認められず、またアスコルビン酸リン酸エステル等のアスコルビン酸誘導体でも相乗効果は認められない。

このようにコラーゲン架橋抑制作用は、EPCと紫外線吸収剤の特異的な相乗作用により増強されることが理解される。

次にヘアレスマウスを用いて実際の皮膚老化防止作用について検討した。

9週齢のヘアレスマウスを3匹づつ3群(A, B, C群)に分け、12週間にわたり東芝32BLランプにより紫外線照射($14\text{ J/cm}^2/\text{日}$)を行った。試料は紫外線照射直前に $0.1\text{ ml}/\text{匹}$ 塗布した。照射終了後10日目、皮膚3gを切り取り、3%酢酸中でホモジナイズし、1晩インキュベーションした後、遠心分離(2000rpm 10min)した。沈殿物に5%トリクロロ酢酸を加え、90°C、30分間酸加水分解する。遠心分離(20000rpm 10min)後、上清を透析し、コラーゲンのハイドロキシプロリン量をStagemannとStalderの方法(H. Stagemann and K. Stalder Clinica Chimica Acta, 19, 267-273, 1967)により測定し、架橋したコラーゲンの量を算出した。

なお、試料液は次の通りである。

基本処方	重量 %
クエン酸	0.02
クエン酸ナトリウム	0.08
グリセリン	5.0
エタノール	5.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
精製水	残余

- 13 -

B 群 (実施例) … 基本処方 + E P C (0.2%)
 + 2-ヒドロキシ-4-メトキシベン
 ザフェノン-5-スルホン酸ナトリウ
 ム (1%)

5 C 群 (比較例) … 基本処方 + ジイソステアリン酸 L-
 アスコルビン (1%) + 2-ヒドロ
 キシ-4-メトキシベンザフェノン-5
 -スルホン酸ナトリウム (1%)

なお、コラーゲン架橋抑制率の算出方法は前述した通
 10 りである。

結果を次の表-6に示す。

表-6

	抑制率
A 群	-
B 群	87
C 群	50

15

次に本発明の具体的な配合例を示す。配合量は重量%
 で示す。なお、以下の各実施例にかかる製品とも、コラ
 ゲン架橋抑制効果を有し、実使用に当っては優れた皮
 20 膚老化防止効果を示した。

実施例 1 化粧水

(1) E P C 0.05

(2) 2-ヒドロキシ-4-メトキシ

25

- 14 -

ベンゾフェノン-5-スルホン酸

	ナトリウム	0 . 1
	(3)酢酸トコフェロール	0 . 0 1
	(4)グリセリン	4 . 0
5	(5)1, 3-ブチレングリコール	4 . 0
	(6)エタノール	8 . 0
	(7)ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	0 . 5
	(8)メチルパラベン	0 . 2
	(9)クエン酸	0 . 0 5
10	(10)クエン酸ソーダ	0 . 1
	(11)香料	0 . 0 5
	(12)精製水	残 余

< 製法 >

精製水にEPC、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ソーダ、グリセリン、1, 3-ブチレングリコールを溶解する。別にエタノールにポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、酢酸トコフェロール、香料、メチルパラベンを溶解し、これを前述の精製水溶液に加えて可溶化、濾過して化粧水を得た。

実施例2 クリーム

	(1)セトステアリルアルコール	3 . 5
	(2)スクワラン	4 0 . 0
25	(3)ミツロウ	3 . 0

- 15 -

	(4) 還元ラノリン	5 . 0
	(5) エチルパラベン	0 . 3
	(6) ポリオキシエチレン (20)	
	ソルビタンモノパルミチン酸エステル	2 . 0
5	(7) ステアリン酸モノグリセリド	2 . 0
	(8) N-ステアロイル	
	グルタミン酸ナトリウム	0 . 5
	(9) 2-ヒドロキシ-4-メトキシ	
	ベンゾフェノン	0 . 5
10	(10) メトキシケイ皮酸オクチル	1 . 0
	(11) 酢酸レチノール	2 . 0
	(12) 月見草油	0 . 0 5
	(13) 香料	0 . 0 3
	(14) E P C - N a	0 : 1
15	(15) 1, 3-ブチレングリコール	5 . 0
	(16) ポリエチレングリコール1500	5 . 0
	(17) 精製水	残 余

< 製法 >

セトステアリルアルコール、スクワラン、ミツロウ、
 20 還元ラノリン、エチルパラベン、ポリオキシエチレン
 (20) ソルビタンモノパルミチン酸エステル、ステ
 アリン酸モノグリセリド、N-ステアロイルグルタミ
 ン酸ナトリウム、2-ヒドロキシ-4-メトキシベン
 ゾフェノン、メトキシケイ皮酸オクチル、酢酸レチノ
 ール、月見草油を加熱溶解し、別個に75°Cに加温し

- 16 -

た E P C - N a 、 1 , 3 - ブチレングリコール、ポリエチレングリコール1500とともに精製水に攪拌しながら加える。ホモミキサー処理し乳化粒子を細かくした後、攪拌しながら急冷し、クリームを得た。

5

実施例 3 乳液

	(1) E P C - M g	0 . 2
	(2) パラジメチルアミノ安息香酸 - 2 - エチルヘキシル	0 . 1
10	(3) ジパラメトキシケイ皮酸 モノ - 2 - エチルヘキシル	0 . 2
	(4) ステアリン酸	1 . 5
	(5) セチルアルコール	0 . 5
	(6) ミツロウ	2 . 0
15	(7) ポリオキシエチレン (10) モノオレイン酸エステル	2 . 0
	(8) L - アルギニン	0 . 3
	(9) L - グルタミン酸 N a	0 . 0 2
	(10) P C A - N a	0 . 0 5
20	(11) ヒアルロン酸 N a	0 . 0 1
	(12) プロピレングリコール	5 . 0
	(13) グリセリン	3 . 0
	(14) エタノール	3 . 0
	(15) エチルバラベン	0 . 3
25	(16) 香料	0 . 0 3

- 17 -

(17)カルボキシビニルポリマー 0.12

(18)精製水 残余

<製法>

エタノールに香料を加えて溶解する(アルコール相)。

5 精製水にEPC-Mg, L-アルギニン、L-グルタミン酸Na, PCA-Na, ヒアルロン酸Na, プロピレングリコール、グリセリン、カルボキシビニルポリマーを加えて加熱溶解して70℃に保つ(水相)。

他の成分を混合し、加熱溶解して70℃に保つ(油相)。

10 水相に油相を加えて予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化する。これを攪拌しながらアルコール相を加える。その後攪拌しながら30℃に冷却して乳液を得た。

15 実施例4 フォームマスク

(1) E P C - K 0.02

(2) 4-tert-ブチル-4'-メトキシ

-ジベンゾイルメタン 0.5

(3)ステアリン酸 1.0

20 (4)ベヘニル酸 1.0

(5)自己乳化型モノステアリン酸グリセリン 1.5

(6)モノステアリン酸ポリオキシエチレン

(5) グリセリン 2.5

(7)バチルアルコール 1.5

25 (8)香料 0.05

- 18 -

	(9) グリセリン	5 . 0
	(10) 1 , 3 - ブチレングリコール	5 . 0
	(11) ポリエチレングリコール 1500	3 . 0
	(12) メチルパラベン	0 . 1
5	(13) 水酸化カリウム	0 . 1 5
	(14) 精製水	残 余
	(15) 液化石油ガス	6 . 0
	(16) ジメチルエーテル	2 . 0

< 製法 >

10 精製水に E P C - K 、 グリセリン 、 1 , 3 - ブチレングリコール 、 ポリエチレングリコール 1500 、 メチルパラベン 、 水酸化カリウムを加え、 70 °C に加熱溶解する。これに液化石油ガス、 ジメチルエーテルを除く他の成分を加熱溶解し加える。これを均一混合したものを容器に充填する。最後に液化石油ガス、 ジメチルエーテルを噴射剤として加え、 フォームマスクを得た。

15

実施例 5 軟膏

	(1) E P C - C a	0 . 1
20	(2) パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	4 . 0
	(3) ブチルメトキシベンゾイルメタン	4 . 0
	(4) 酢酸トコフェロール	0 . 5
	(5) バルミチン酸レチノール	1 . 0
25	(6) ステアリルアルコール	1 8 . 0

— 19 —

(7) モクロウ	20.0
(8) ポリオキシエチレン(10)	
モノオレイン酸エステル	0.25
(9) グリセリンモノステアリン酸	
5 エステル	0.3
(10) ワセリン	32.0
(11) 精製水	残余

< 製法 >

精製水に E P C - C a を加え 70°C に保ち (水相)、
 10 その他の成分を 70°C にて混合溶解する (油相)。水相に油相を加え、ホモミキサーで均一に乳化し、その後冷却して軟膏を得た。

以上説明したように本発明にかかる皮膚外用剤によれば、D L - α - トコフェロール 2 - L - アスコルビン酸ジエステル及び / 又はその塩と、一種又は二種以上の紫外線吸収剤と、を配合することとしたので、コラーゲンの架橋を防止し、優れた皮膚老化防止作用を得ることができる。

- 20 -

請求の範囲

(1) DL- α -トコフェロール 2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステル及び／又はその塩と、紫外線吸収剤の一種又は二種以上と、を配合することを特徴とする
5 皮膚外用剤。

(2) 請求項1記載の皮膚外用剤において、DL- α -トコフェロール 2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステル及び／又はその塩は、0.005～0.2重量%配合されることを特徴とする皮膚外用剤。

10 (3) 請求項1又は2のいずれかに記載の皮膚外用剤において、紫外線吸収剤は0.01～15.0重量%配合されることを特徴とする皮膚外用剤。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01383

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ A61K7/00, A61K31/375

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K7/00, A61K31/375
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	EP, A, 127471 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), December 5, 1984 (05. 12. 84) & JP, A, 59-219295 & US, A, 4564686 & DE, G, 3465997	1-3
Y	JP, A, 60-78913 (Shiseido Co., Ltd.), May 4, 1985 (04. 05. 85), (Family: none)	1-3
Y	Sachio Imai, Jap. J. Pharmacol., 17, 317(1967)	1-3
Y	Yakuji-Kenkyukai "Monthly Pharmaceutical Affairs" Vol. 25, No. 9 (1983) issued by Yakuji-Jihosha, "Metabolism on Skin" (Ikuo Koyama), right column, p. 27, lines 5 to 7	1-3
A	EP, A, 236120 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), September 9, 1987 (09. 09. 87) & JP, A, 62-205091 & US, A, 4914197	1-3

* Special categories of cited documents:¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

January 14, 1991 (14. 01. 91)

Date of Mailing of this International Search Report

January 28, 1991 (28. 01. 91)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A	JP, A, 62-187470 (Gomei Kaisha Arakawa Chotaro), August 15, 1987 (15. 08. 87), (Family: none)	1-3
A	JP, A, 62-129212 (Pola Chemical Industries Inc.), June 11, 1987 (11. 06. 87), (Family: none)	1-3
A	JP, A, 49-86554 (Kanebo, Ltd.), August 19, 1974 (19. 08. 74), (Family: none)	1-3

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 90 / 01383

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A 61 K 7/00, A 61 K 31/375		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	A 61 K 7/00, A 61 K 31/375	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の※ カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	E P, A, 1 2 7 4 7 1 (千寿製薬株式会社), 5. 12月. 1984 (05. 12. 84) & J P, A, 59-219295 & U S, A, 4 5 6 4 6 8 6 & D E, G, 3 4 6 5 9 9 7	1 - 3
Y	J P, A, 60-78913 (株式会社 資生堂), 4. 5月. 1985 (04. 05. 85) (ファミリーなし)	1 - 3
Y	今井祥雄, Jap. J. Pharmacol., 17, 317 (1967)	1 - 3
Y	薬事研究会編「月刊薬事」vol. 25, No. 9 (1983), 薬業時報社発行, 小山郁夫「皮膚での代謝」p. 27 右欄 第5-7行	1 - 3
A	E P, A, 2 3 6 1 2 0 (千寿製薬株式会社), 9. 9月. 1987 (09. 09. 87)	1 - 3
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 14. 01. 91	国際調査報告の発送日 23.01.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 守屋敏道	409051

第2ページから続く情報

(里権の続き)	
& J P, A, 62-205091 & U S, A, 4914197	
A	J P, A, 62-187470 (荒川長太郎合名会社), 15. 8月. 1987 (15. 08. 87) (ファミリーなし)
A	J P, A, 62-129212 (ボーラ化成工業株式会社), 11. 6月. 1987 (11. 06. 87) (ファミリーなし)
A	J P, A, 49-86554 (織筋株式会社), 19. 8月. 1974 (19. 08. 74) (ファミリーなし)
V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見	
次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。	
1.	<input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2.	<input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3.	<input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見	
次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。	
1.	<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.	<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____
3.	<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____
4.	<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかつた。
追加手数料異議の申立てに関する注意	
<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。	
<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかつた。	